Vom Verfasser überreicht.

Aus der Königl. chirurgischen Universitätsklink zu Berlin. Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Bier.

Die Beeinflussung bösartiger Geschwülste durch Atoxyl und fremdartiges Eiweiss.

Von

Dr. med. et chir. **Anton Sticker**, Oberassistent.

Vortrag, gehalten in der Berliner medizinischen Gesellschaft am 1. Juli 1908.

(Sonderabdruck aus der Berliner klin. Wochenschr., 1908, No. 30.)

Sonderabdruck aus der Berliner klin. Wochenschr., 1908, No. 30.

Aus der Königl. chirurgischen Universitätsklink zu Berlin. Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Bier.

Die Beeinflussung bösartiger Geschwülste durch Atoxyl und fremdartiges Eiweiss.

Von

Dr. med. et chir. **Anton Sticker**, Oberassistent.

Vortrag, gehalten in der Berliner medizinischen Gesellschaft am 1. Juli 1908.

Wenn wir bösartige Geschwülste zerstören wollen, so stehen uns hunderte physikalische und chemische Mittel zur Verfügung. Aber erstens ist es schwierig oder meist unausführbar, die letzte Geschwulstzelle mit dem Messer oder dem Glüheisen, dem elektrischen Strom, der Radiumstrahlung oder dem chemischen Mittel zu erreichen, es entstehen fast immer Recidive; zweitens haben wir bei den meisten Methoden gleichzeitig eine Schädigung des normalen Gewebes und drittens verlangt in vielen Fällen das Geschwulstgewebe zur Fortschaffung eine grosse, oft unmögliche Arbeit des Organismus.

Diesen unspezifischen, cytociden Methoden setze ich die spezifischen, cytolytischen gegenüber. Spezifisch, weil sie nicht nur auf den Tod der Zelle hinausarbeiten, sondern auch den Abbau derselben besorgen und sich elektiv verhalten, d. h. das normale Körpergewebe nicht angreifen. Während bei den cytociden Methoden die Zellen direkt zertrümmert oder durch die nach den Gesetzen der starren Lösung bezw. lockeren Salzbildung verteilten chemischen Stoffe von der Ernährung abgeschlossen werden, treten bei den spezifischen, cytolytischen Methoden fremdartige, toxisch wirkende Stoffe substituierend in die Zelle ein, stören durch anormale chemische Synthese die Funktionen der Zelle und zersprengen ihre Molekulargruppen. Im Vordergrunde dieser intracellularen Heilmethode steht die Serumtherapie, bei welcher gewisse Immunstoffe, Cytolysine genannt, eine solche spezifische Zellauflösung herbeiführen. Die bisherigen Resultate der Serumtherapie bei den Geschwulstkrankheiten sind keineswegs ermutigend. Was Ehrlich auf dem letzten Kongress der Deutschen dermatologischen Gesellschaft in Frankfurt a. M. aussprach, dass nicht allen Krankheiten mit einer Serumtherapie beizukommen, dass sie

nur möglich sei bei ganz bestimmten bakteriellen Krankheiten, hat meines Erachtens auch für die bösartigen Geschwulstkrankheiten volle Geltung.

Eine zweite intracelluläre Methode der Beeinflussung bösartiger Geschwülste ist die Fermenttherapie. Bekannt sind die Arbeiten von Beard, von Leyden und Bergell, welche über die Anwendung von Fermenten, insbesondere von Trypsin, bei bösartigen Geschwulstkrankheiten berichten. Ich selbst habe mit Bergell gemeinschaftlich ein Kaninchenleberferment auf Hundetumoren experimentell prüfen können und darüber im vorigen Jahre Mitteilung gemacht. Was dieser Methode vor der Serumtherapie den Vorzug gibt, ist dies. Wir können wissenschaftlich den Mechanismus übersehen. Das Substrat, auf welches die Fermente wirken, ist für viele bekannt. Wir kennen die Gruppen, welche sie lösen, und können somit auch für die Antifermente ein richtiges Formbild ableiten.

Was uns zurzeit von einer allgemeinen Anwendung der Fermenttherapie abhält, sind die bei schnellem Abbau der Geschwulstzellen auftretenden toxischen Wirkungen. Es muss der Zukunft vorbehalten bleiben, diese Nebenwirkungen zu paralysieren.

Die cytolytische Beeinflussung der bösartigen Geschwülste kann aber noch durch eine dritte spezifische Methode herbeigeführt werden. Es ist das Verdienst der Leyden'schen Schule, insbesondere Blumenthal's und Bergell's, gezeigt zu haben, dass die Krebszellen eine andere chemische Konstitution als die somatischen Zellen besitzen, dass sie sich den peptischen Fermenten gegenüber resistenter verhalten als die normalen Körperzellen und dass sie durch Trypsin leichter verdaut werden. Biochemische Unterschiede zwischen den somatischen und Geschwulstzellen deckten Kelling beim Carcinom, Sticker beim Sarkom auf. Endlich wiesen Neuberg, Blumenthal und Wolff nach, dass die Krebszellen zwar wie alle übrigen Körperzellen autolytische Fermente enthalten, diese aber anders geartet sind, dass sie nicht bloss das eigene Gewebe zu zerstören imstande sind, sondern auch das Eiweiss anderer Gewebe abbauen können, demnach mit Recht auch heterolytische Fermente genannt werden. Schädigt man die Zellen so weit, dass ihre Vitalität zerstört, ihre autolytischen Fermente aber wirksam bleiben, so werden letztere das Geschwulstgewebe selbsttätig abbauen. Methoden, welche die eigenen Abbaufermente der Tumorzellen zu aktivieren imstande sind, müssen folgerichtig unterschieden werden von den Methoden, welche zur Bekämpfung der malignen Geschwülste sich fremder Fermente bedienen; diese nenne ich heterofermentative, jene autofermentative Methoden. Die Radiumbehandlung bösartiger Geschwülste ist zu den letzten zu rechnen. Neuberg fand, dass das Radium die Tumorzellen so weit schädigt, dass ihre Vitalität zerstört wird, die autolytischen Fermente aber in Freiheit gesetzt, mit anderen Worten aktiviert werden.

Ich habe nun von diesen allgemeinen Gesichtspunkten aus meine umfangreichen Versuche, die malignen Geschwülste bei Hunden therapeutisch zu beeinflussen, zusammengestellt und möchte Ihnen heute über den Erfolg zweier Methoden, über die Atoxylbehandlung, eine autofermentative, und über die Behandlung mit fremdartigem Eiweiss, eine heterofermentative Methode, kurze Mitteilungen machen.

Atoxylversuche.

Bei den ersten Versuchen mit Atoxyl bei Geschwulsthunden fiel vor allem zweierlei auf, erstens die relativ hohe Giftigkeit des Mittels und zweitens der wachstumbegünstigende Einfluss desselben auf die Tumoren. Bei Dosen von 0,25 bis 0,5 g gingen fast alle Tiere in 24 oder drei mal 24 Stunden ein. Der Sektionsbefund zeigte in allen Fällen das Bild einer schweren Bluterkrankung. Gelbfärbung aller sichtbaren Schleimhäute, der Intima der grossen Gefässe, der inneren Herzhaut, Blutungen in die Unterhaut und die Schleimhaut, acute Reizung des Knochenmarks, schwerste hämorrhagische Nierenentzündung. Dieses Ergebnis musste um so mehr überraschen, als beim Menschen die relative Ungiftigkeit das Atoxyls bekannt war; daher auch die Namenprägung „Atoxyl". Koch verordnete mit Erfolg bei der Schlafkrankheit 0,5 gr pro Dosi meist ohne schädigende Nebenwirkung. Ueberhaupt sind die Mitteilungen über Atoxylvergiftung beim Menschen ziemlich spärlich zu nennen im Hinblick auf die grosse Anwendung, die heute das Mittel gefunden. Dass nicht die Grösse des Tieres allein schuld sein konnte an dem ungünstigen Ausgang der der ersten Versuche — das Körpergewicht der von mir benutzten Hunde betrug meist 15 bis 30 kg — lehrt ein Blick auf die Versuche Blumenthal's, welcher bei Kaninchen von 1 kg ungestraft 0,1 bis 0,3 geben durfte und erst Dosen von 0,4 bis 0,5 tödlich fand. Ich zeige Ihnen hier eine Reihe von Präparaten, welche die Organe von zwei Hunden darstellen, von denen der eine 0,5, der andere 0,25 gr Atoxyl subcutan erhielt.

Diese Präparate lehren gleichzeitig, dass es sich bei einer Atoxylvergiftung um eine echte Arsenvergiftung handelt, nicht um eine von klinischer Seite oft behauptete Anilinvergiftung, welch' letztere wegen der chemischen Konstitution des Atoxyls, als eines p-amidophenylarsinsauren Natriums a priori nicht auszuschliessen war.

Zum Vergleich zeige ich die Organe eines Hundes, welcher mit Anilin vergiftet wurde. Es fällt hier die typische schwere haemorrhagische Magen-Darmentzündung auf und die relative Unversehrtheit der Nieren. Das Blut wies in diesem Falle nach der spektroskopischen Untersuchung keine Spur von Methaemoglobin auf; der Oxyhaemoglobinstreifen war etwas verwaschen, der Harn zeigte eine starke Reaktion auf Anilinderivate.

Ausser der relativ hohen Giftigkeit des Atoxyls beim Hunde fiel eine erstzeitige Wachstumsbeschleunigung der Sarkome auf. Wie es sich jedoch bald herausstellte, traf diese nur bei toxisch

wirkenden Dosen ein. Der Uebergang zu kleineren ungiftigen Dosen 0,01 pro die liess die üble Wirkung fortfallen; das Wachstum der Tumoren sistierte und nach wiederholten minimalen Injektionen trat ein langsamer Schwund derselben ein. Es ist hier der Ort, zu erwähnen, dass auch Uhlenhuth und Weidanz[1]) beim Mäusecarcinom einen wachstumsfördernden Einfluss des Atoxyls beobachteten.

Die zunächst liegende Frage war die, ob die minimalen Dosen noch eine Einwirkung auf das haematopoetische System, wie sie sich bei den toxischen Dosen zu erkennen gab, ausübten. Es fand sich bei den oft wiederholten Blutuntersuchungen, dass das Atoxyl in kleinen Dosen keine Zerstörung der Erythrocyten, wohl aber eine Vermehrung der Leukocyten, und zwar der neutrophilen, verursachte. Dieselbe Beobachtung wurde von Stern beim Menschen gemacht.[2]) Stern sah nach Atoxylinjektionen von 0,5 g eine erhebliche anhaltende Hyperleukocytose. Es verdient hier hervorgehoben zu werden, dass zwischen Mensch und Hund eine auffallende Analogie besteht betreffs der Leukocyten. Nach den Untersuchungen Pappenheim's haben nur Mensch, Affe und Hund weisse Blutzellen mit echten neutrophilen Granula.

Was das Verweilen des Atoxyls im Körper betrifft, so zeigten einige Harnuntersuchungen, welche Professor Blumenthal vorzunehmen die Freundlichkeit hatte, dass konform den Befunden beim Menschen und Kaninchen aus dem Atoxyl im Organismus Arsen abgespalten wird. Diese Abspaltung und Ausscheidung des Arsens war meist am stärksten nach 24 Stunden. Bei kleinen Anfangsdosen von 0,05 gr war am zweitfolgenden Tage noch eine schwach positive Reaktion vorhanden. Wurden sodann grössere Dosen von 0,25 gr Atoxyl injiziert, so fiel die Reaktion nach 24 Stunden wieder stark positiv aus, blieb aber in den nächsten 4—5 Tagen vollständig negativ, um gegen den 6. bzw. 7. Tag von neuem wieder aufzutreten, ein Beweis dafür, dass nicht alles Arsen von Anfang an abgespalten und ausgeschieden wird.

Ich habe eine grosse Anzahl von Geschwulsthunden mit Atoxyl behandelt. Ich gehe an dieser Stelle nicht auf die einzelnen Fälle und auf die Verschiedenartigkeit der Dosierung ein. Ich wandte das Mittel stets subcutan in 10 prozentiger, selbstbereiteter Lösung an. Die Maximaldosis für Hunde von mittlerer Grösse im Gewicht von 15—30 kg beträgt 0,25 g. Meist wurde mit 0,01 begonnen, alle zwei Tage eine um 2 Zentigramm erhöhte Dosis gegeben, bis 0,11 erreicht war. Um einer kumulativen Wirkung zu entgehen, wurde dann eine Pause von 10—14 Tagen gemacht. Nun zeigte sich, dass bei einer solchen Therapie die Tumoren schrittweise zurückgingen, dass aber in den meisten Fällen das Aussetzen der Atoxylgaben mit einer erneuten Wachs-

---

1) Verein f. innere Medizin Berlin, 24. Juli 1907. 6 S.

2) Der Einwirkung des Arsens auf die blutbildenden Organe verdankt das Atoxyl seine vielfache Anwendung bei Blutkrankheiten (Leukämie, leukämischen Tumoren, Pseudoleukämie).

tumsperiode der Tumoren beantwortet wurde oder aber inzwischen eine Angewöhnung an das Atoxyl, eine sog. Atoxylfestigkeit zustande kam. Diese Verhältnisse traten in mehreren Versuchsreihen mit gleichaltrigen Tumoren deutlich hervor. Die Kontrolltiere zeigten eine kontinuierlich ansteigende Wachstumskurve der Tumoren; die mit Atoxyl behandelten zeigten eine zyklische Wachstumskurve, die dann emporstieg, wenn entweder das Atoxyl wegen kumulativer Wirkung ausgesetzt oder eine derartige Angewöhnung eingetreten war, dass selbst höhere Dosen vertragen wurden. Ich erzielte also bei der grossen Wachstumsgeschwindigkeit der Hunde Sarkome mit der Atoxylinjektion nur vorübergehende Erfolge.

Es lag nahe, die bisherigen Erfolge der Atoxylbehandlung der Geschwulstkrankheiten des Menschen zu studieren.

Die Mitteilungen sind ganz spärlich gegenüber der sonstigen weitverbreiteten Anwendung des Atoxyls. Ich fand nur Angaben von Diringer, Frank, Sick, Holländer und Pécsi, Blumenthal, Nonne und Just. Der von Diringer mitgeteilte Fall ist diagnostisch unaufgeklärt geblieben; hühnereigrosser Stirntumor, kleine Tumoren auf den Beugestellen beider Unterarme; Erfolg: Kleinerwerden der Tumoren nach zahlreichen Injektionen von 0,2 g. Frank's Mitteilung bezieht sich auf ein Lymphoma colli, das nach intravenösen Injektionen schwand. Sick behandelte 3 Fälle von Sarkomen mit fortgesetzten Atoxylinjektionen. Erfolg: Besserung, aber keine Heilung. Holländer und Pécsi kombinierten Atoxyl mit Chinin. Erfolg: Besserung des Allgemeinzustandes, Kleinerwerden, aber kein vollständiger Schwund der Krebstumoren. In den 5 Fällen Blumenthal's handelte es sich um Mammacarcinom; 2 blieben stabil, 3 zeigten einen progressiven, aber verlangsamten Verlauf. In einem 6. Falle wurde Atoxyl in Kombination mit Novocain injiziert und Brustknoten, deren Diagnose jedoch nicht sichergestellt, zum Verschwinden gebracht. Nonne sah in 2 Fällen, der eine Fall betraf eine allgemeine Sarkomatose, der andere eine allgemeine Carcinose, Erblindung eintreten. Auch in dem jüngst von Just[1]) mitgeteilten Falle, Heilung eines Tumors in abdomine mittels intravenöser Atoxylinjektion, fehlt die Diagnose. Ich füge hier an, dass Schleich[2]) ein Carcinom mit Arsenik und Röntgenstrahlen behandelte. Die Tumoren, welche derb und hühnereigross waren, verschwanden gänzlich. Versuche sind gewiss auch von anderen Seiten in geringerer oder grösserer Zahl angestellt worden, nur nicht mit mitteilungswertem Erfolg. Es ist eben nach den klinischen und experimentellen Beobachtungen kaum möglich, den Organismus solange unter Arsenwirkung zu halten, bis die letzte Tumorzelle geschwunden, ohne der Gefahr der kumulativen Wirkung entgegen zu gehen. Wir werden aber sehen, dass in einer mit Bluteinspritzung kombinierten Methode das Atoxyl eine grosse Rolle bei der Behandlung der malignen Tumoren spielen kann.

---

1) Aerztl. Verein in Hamburg, 18. Febr. 1908.
2) Med. Klinik, 1907, No. 13.

Versuche mit fremdartigem Eiweiss.

Ich komme zum zweiten Teil meiner heutigen Ausführungen über die Beeinflussung bösartiger Geschwülste mit fremdartigem Eiweiss. Ich rechne hierher meine zahlreichen Versuche mit fremdartigem Blut, Lymphe oder Organemulsionen. Ich habe mit Absicht einen so allgemeinen Namen, wie fremdartiges Eiweiss, gewählt, um keine Stellung von vornherein zu der Frage zu nehmen, welche Stoffe die eigentlich wirksamen sind. Das Blut ist schon normalerweise mit einer solchen Unzahl von wirksamen Stoffen erfüllt, echten Fermenten, fermentähnlich wirkenden Stoffen, normalen Antitoxinen, Antifermenten (Antilab, Antithrombose, Anticyanase), ferner mit zellfeindlichen Stoffen, wie Agglutininen, Lysinen usw., und diese Stoffe üben gleichzeitig und nebeneinander ihre antitoxischen, antifermentativen, agglutinierenden, cytolytischen und cytotoxischen Wirkungen aus, dass es schwer zu sagen ist, welche von allen diesen Stoffen gegenüber den Geschwulstzellen in Wirksamkeit kommen[1]). Bier selbst, der die Methode der Einspritzung fremdartigen Blutes zur Beeinflussung bösartiger Geschwülste eingeführt hat, versucht keine Erklärung. Der geniale Gedanke, der ihn bei der Einführung seiner Hyperämie-Heilmethode leitete, die eigenen Kräfte des Organismus zur Bekämpfung vorhandener Schäden anzurufen, leitete ihn ursprünglich auch bei der Anwendung fremdartigen Blutes; dort soll das gestaute eigene Blut, hier das injizierte fremdartige Blut eine künstliche Entzündung machen; in dieser erblickt Bier einen heilenden Faktor. Später jedoch erkannte Bier, dass das eingespritzte Blut eine direkt lytische Wirkung auf die Geschwulstzellen ausüben kann; auch verwandte er in der Folge nicht bloss fremdartiges, sondern auch gleichartiges Blut, also Menschenblut, zur Injektion.

Ich will versuchen, ein objektives Bild der Erscheinungen zu geben, welche nach Einführung fremdartigen Blutes bei Sarkomhunden sich einstellten. Ich übergehe die Versuche mit Lymphe und Organeiweiss — es wurden Leber, Nieren, Milz u. a. m. in verriebenem Zustande in Kontrolle mit dem vom gleichen Tiere gewonnenen Blute eingespritzt —, weil ich die Angaben Bier's bestätigt fand, dass das betreffende Blut sich stets stärker wirksam erwies als die einzelnen Organemulsionen. Es wurde eine grosse Reihe von Blutarten, Hammelblut, Rinderblut, Schweineblut, Kaninchenblut, Katzenblut, Meerschweinchenblut, Menschenblut in zahlreichen Versuchen injiziert, um vor allem den verschiedenen Wirkungsgrad derselben festzustellen. Es zeigte sich, dass von allen angewandten Blutarten das Hammelblut bei der Behandlung der Hundesarkome das geeignetste war.

Ich wählte Tumoren, welche leicht der Beobachtung zugänglich

---

1) Nach A. Pfeiffer (Zeitschr. f. Hygiene, 54. Bd.) sollen die heterologen Sera nach subcutaner Injektion lokale Nekrose erzeugen, und zwar vor allem vermöge ihres Gehaltes an hämolytischen Amboceptoren.

waren, Tumoren der Unterhaut, des Penis und der Vagina und spritzte in die unmittelbare Umgebung oder in die Tumoren selbst 5, 10—15 ccm defibrinierten oder auch frisch der Ader mittels Spritze entnommenen Vollblutes ein. Der Verlauf der Erscheinungen war folgender: Momentan nach der Bluteinspritzung trat eine Verkleinerung der Tumoren ein. Diese war am deutlichsten zu beobachten bei blumenkohlartigen Gewächsen der Scheide, wo die vorher gerötete Schleimhaut nach der Injektion von Lammblut stark abblasste und die Tumoren deutlich zusammenfielen, während in der Nachbarschaft eine kollaterale Schwellung auftrat. Dieselbe Erscheinung wurde nach Injektion von Taubenblut in Fällen von Penissarkom beobachtet: Abnahme der Tumoren, Blässe der überziehenden Schleimhaut, Gesamtschwellung des Penis, insbesondere des kavernösen Gewebes. Diese schnelle Wirkung, die momentane Verkleinerung der Tumoren, konnte nur durch eine direkte Beeinflussung des Blut- und Lymphgefässsystems der Geschwulst durch das fremdartige Blut erklärt werden. Welche Rolle dabei eine mechanische Anämisierung des Gewebes und eine chemische Beeinflussung des trophischen Gewebstonus spielen, soll später erörtert werden.

Aber bei dieser vorübergehenden Wirkung blieb es nicht. In den nächsten Tagen erwiesen sich auch die Tumoren selber geschädigt; aus dem progressiven Stadium traten sie in ein regressives ein. Es handelt sich hier nicht um eine einfach örtliche Abmagerung der Geschwulstknoten, bedingt durch den Forttransport der Fettmoleküle und die Auswanderung der Leukocyten, womit Schleich in einer bemerkenswerten Studie das Abschwellen der Krebsknoten nach Einspritzung anästhetischer Lösungen erklärt, sondern um wirklichen Untergang von Tumorgewebe. Ich habe wiederholt histologische Untersuchungen solcher regressiven Tumoren gemacht und weit eher eine Zunahme als eine Abnahme der Leukocyten gefunden im Vergleich mit progressiven Tumoren; auch erschienen die sonst dicht zusammengerückten Geschwulstzellen durch weite Lücken getrennt, welche mit seröser Flüssigkeit erfüllt waren[1]).

Aber ein dauernder therapeutischer Erfolg wurde mit der Bluteinspritzung nicht erzielt. Vor allem lag dies daran, dass sich nach Wiederholung der Einspritzung eine ungünstige Beeinflussung des allgemeinen Zustandes bemerkbar machte. Das Hundeserum enthält schon normalerweise Lysine, welche die Erythrocyten des Hammels zerstören, sogenannte Normalhämolysine. Spritzt man Hammelblutkörperchen in die Vene eines Hundes, so werden dieselben schnell zerstört; man beobachtet einen starken Anstieg und ein plötzliches Erlöschen des Hämoglobingehaltes des Harnes. Je öfter nun die Blutinjektionen wiederholt wurden, um so mehr Immunhämolysine mussten zu den Normalhämolysinen hinzutreten und ihre schnelle Wirkung ausüben. Weit ernster aber als diese infolge der gesteigerten Hämolysinbildung kritisch

1) Vgl. Bergell und Sticker, Deutsche med. Wochenschrift 1907.

auftretende Ausscheidung des Blutfarbstoffes waren die Erscheinungen, welche sich an die reaktive Entstehung anderer Antikörper, insbesondere die Serumkoaguline, anschlossen. Es traten Fieber, Hautausschlag, Oedem der Unterhaut, Wassersucht der Gelenke auf, ein Bild, das wir von der Serumkrankheit kennen, aber komplizierter und heftiger als dieses war. Erfolgte doch die reaktive Wirkung nicht allein auf das Serum, sondern auch auf die anderen Komponenten des Blutes, die Blutkörperchen und in Fällen der Anwendung von Vollblut die fibrinogenen Substanzen. Diese reaktiven Erscheinungen konnten teilweise vermieden werden, wenn die Zwischenzeiten zwischen je zwei Injektionen genügend lang waren, oder die Blutmengen stets kleiner genommen wurden, oder die Blutart gewechselt wurde. Damit wurde aber auch gleichzeitig der hemmende Einfluss des fremden Blutes auf das Geschwulstwachstum geringer, zumal bei einem so schnell wachsenden Tumor wie das Hundesarkom.

Nun zeigte sich in der Kombination von Atoxyleinspritzung und Bluteinspritzung eine merkwürdige gegenseitige Aufhebung der schädigenden Wirkung und eine Unterstützung der günstigen Wirkung. Ich konnte dieselben Mengen der gleichen Blutart, also des Hammelblutes, mehrmalig gebrauchen, ohne die Intervalle zu vergrössern, auch die kleinen Atoxylinjektionen längere Zeit fortsetzen, ohne eine kumulative Wirkung eintreten zu sehen. Ich habe bei dieser kombinierten Methode eine Anzahl von experimentellen Tiertumoren, in 2 Fällen auch ein spontanes umfangreiches Sarkom zum vollständigen Verschwinden gebracht. Nach einer Blutinjektion von 10—15 ccm folgte am nächsten Tage eine Atoxylinjektion von 0,01; letztere wurde am 4. und 6. Tage wiederholt, und am 8. Tage begann die Kur von neuem mit einer Blutinjektion von ebenfalls 10—15 ccm Hammelblut. Die Wachstumskurve war eine kontinuierlich fallende und meist in 3 bis 4 Monaten zum Abschluss gekommen.

Was die Erscheinungen beim Menschen betrifft, welche nach der Injektion fremdartigen Blutes beobachtet wurden, so will ich darüber kurze Mitteilung machen; ich behalte mir vor, an Hand der mir von Geheimrat Bier zur Verfügung gestellten Krankengeschichten einen eingehenden Bericht zu erstatten. Ich schildere Ihnen an erster Stelle die Erscheinungen, welche sich nach Injektion fremdartigen Blutes in hypertrophierte Prostatadrüsen einstellten. Kranke, welche bis dahin nur mit Hilfe des Katheters den Harn entleeren konnten, vermochten unmittelbar nach der Blutinjektion den Harn spontan zu entleeren. Auch hier kann wie bei den Hundetumoren nur an eine momentane Verkleinerung der Prostata gedacht werden, bedingt durch eine mechanische Anämisierung und eine chemische Beeinflussung des tropischen Zustandes des Drüsengewebes. Leichter zu übersehen waren die Erfolge bei ulcerösen Carcinomen der Haut. Ich will mit Uebergehung aller Details einen solchen Fall kurz schildern: Einer Frau mit markstückgrossem Carcinom des Handrückens werden 2 ccm Vollblut, welches bei einem Hunde frisch der Vena jugularis ent-

nommen war, in die Umgebung des Geschwürs injiziert. Am nächsten Tage ist das Blut verschwunden, der Handrücken bis etwas oberhalb des Handgelenkes mässig ödematös, im übrigen fehlen die Entzündungserscheinungen und Fieber. Am 8. Tage hat sich das Ulcus an seinem medialen Rande überhäutet; an an andern Stellen zeigen sich kleine Epithelinseln inmitten des Geschwürs. Eine zweite Injektion von 1,5 ccm Hundeblut am 9. Tage, eine dritte Injektion von 4,5 ccm Hammelblut am 16. Tage werden ebenfalls ohne Störungen des allgemeinen Befindens ertragen und am 21. Tage ist das grosse Geschwür an der Hand bis auf einige kleine Reste gänzlich epithelisiert. Wenn auch die Erhabenheit und Härte des Geschwürsrandes geschwunden, so trat bald wieder Verlust des Epithels ein. Nach erneuter Injektion von 4 ccm Rinderblut überhäutete sich jedoch das Geschwür wieder über Nacht. Ich breche hier die Mitteilung des Falles ab, um zu einigen allgemeinen Bemerkungen überzugehen. Dauernder Erfolg wurde bis jetzt in keinem Falle erzielt, wohl aber stets eine auffällig schnelle günstige Beeinflussung der Tumoren. Unter den angewandten Blutarten, worunter sich auch Menschenblut befand, scheint das Schweineblut und nach neueren Erfahrungen das Hundeblut die grösste Wirkung zu entfalten. Dem Rinderblut kommen neben seiner lytischen Wirkung gleichzeitig fieber- und entzündungserregende Eigenschaften zu. Im Hinblick nun auf die günstigen Erfolge bei Hundetumoren sollen in nächster Zeit Versuche mit der kombinierten Methode der Atoxyl- und Blutinjektion beim Menschen gemacht werden.

Gestatten Sie mir zum Schluss, kurz auf die Fragen einzugehen, wie lässt sich der Einfluss des Blutes und des Atoxyls im Körper eines Geschwulstträgers und wie die kombinierte Wirkung des Atoxyls und des fremdartigen Blutes erklären. Bezüglich des fremdartigen Blutes glaube ich an eine indirekte enzymatisch-lytische Wirkung. Durch die Einlagerung des fremdartigen Blutes in das Tumorgewebe und dessen Umgebung und durch die Expulsion des eigenen Blutes werden die Tumorzellen erstickt und die Einwirkung der hemmenden Kräfte[1]), welche sonst Blut und Gewebsflüssigkeit gegenüber den autolytischen Fermenten ausüben, in Fortfall gebracht.

Das Atoxyl ist nicht imstande, die Tumorzellen direkt anzugreifen, sondern bringt nach Art eines Katalysators durch Reizung des hämatopoetischen Systems, insbesondere des Knochenmarkes, eine Vermehrung der tumorfeindlichen Stoffe zustande. Durch die Tätigkeit der neutrophilen Leukocyten, vielleicht mit Hilfe ihres proteolytischen Ferments, wird sodann der Abbau des durch die Blutinjektion eingeleiteten Tumorzerfalls weiter besorgt. Sie sehen aus alledem, dass die Blutinjektion zu den spezifischen autofermentativen Methoden zu rechnen ist, dass umgekehrt die Atoxylbehandlung eine heterofermentative Methode darstellt.

Dass das Atoxyl in Kombination mit dem fremdartigen Blute

---

1) Bär, Congress f. inn. Med., 1905, S. 22.

in so kleinen Dosen sich wirksam erwies, kann meines Erachtens an der Hand der jüngst von Ehrlich mitgeteilten Beobachtungen genügend erklärt werden. Nach diesen übertrifft die arsenige Säure um vieles die Wirkung der Arsensäure. Besitzt nun, sagt Ehrlich, der Organismus eine erhebliche Reduktionskraft, so wird das Atoxyl in seine wirksameren Substanzen umgearbeitet. Durch das fremdartige Blut, das eine Summe von stark reduzierenden Stoffen enthält, wird die Arsensäure in die wirksamere arsenige Säure übergeführt.

In der Verwendung fremdartigen Blutes sehen wir ein Wiederaufleben der seit alters her viel gehandhabten Methode der Bluttransfusion. Man wird erinnert an ein Wort, das einmal von Behring aussprach, dass manche uralte, immer von neuem in das Gebiet des Vergessens von der wissenschaftlichen Medizin verwiesene Methoden von einzelnen Forschern mit ungeschwächter Kraft des Denkens wieder ans Licht gezogen und zur Anerkennung gebracht werden. Mit der Blutinjektion kommen wir wieder auf Stoffe zurück, welche der Körper selbst produziert, und die Natur, welche den Forscher und Arzt leiten soll, gibt uns in der spontanen Heilung der Geschwülste den besten Lehrmeister ab, mit solchen Mitteln auszukommen. Gerade die Beobachtung der spontanen Heilung der bösartigen Geschwülste, welche heute nicht mehr angezweifelt werden kann — ich denke hier nicht an meine und anderer Ergebnisse der experimentellen Forschung, sondern verweise auf die Mitteilungen eines unserer objektivsten Forschers, Professor Orth's [1]) —, ich sage, die Beobachtung der spontanen Heilung macht auch die Frage der therapeutischen des Krebses wieder diskutierbar. Das Schwinden der pessimistischen Anschauung, dass der Krebs eine unheilbare Krankheit sei, gab mir heute den Mut, vor einem Kreise, der sich vorzugsweise aus praktischen Aerzten zusammensetzt, über Versuche der Beeinflussung und Behandlung bösartiger Geschwülste Mitteilung zu machen.

---

1) Zeitschr. f. Krebsforschung, 1904, Bd. I, Heft 5. „Sicherlich sind alle diejenigen Fälle verdächtig, bei welchen die Diagnose nicht durch die mikroskopische Untersuchung gesichert ist, aber für die Möglichkeit einer örtlichen Heilung, die man insofern als spontan bezeichnen kann, als nach unvollständiger operativer Entfernung ohne weiteres ärztliches Zutun ein örtlicher Schwund aller Neubildung, also eine örtliche Heilung eintrat, habe ich selber einen Beweis erhalten.

Druck von L. Schumacher in Berlin N. 24.